

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛІВОСТОР
(LIVOSTOR)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: atorvastatin; [R(R*R*)]-2-(4-Фторфеніл)-бета,дельта-дигідрокси-(1-метилетил)-3-феніл-4- [(феніламіно)карбоніл]-пірол-1-гептанова кислота;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору;

склад: 1 таблетка містить аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату)
10 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза, полісорбат-80, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат, кальцію карбонат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, суміш для плівкового покриття (Opadry II White).

Форма випуску. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіпохолестеринемічні та гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують концентрацію холестерину та тригліцеридів у сироватці крові.

Код АТС С10А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лівостор містить активну речовину аторвастатин, який є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА редуктази, ключового ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонову кислоту – попередник стеролів, включаючи холестерол. Для компенсації синтезу холестеролу гепатоцити експресують підвищену кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), збільшуючи таким чином приплив холестерину ЛПНЩ із плазми. У результаті спостерігається залежне від дози препарату зниження концентрації холестеролу плазми. Після одноразового перорального застосування аторвастатину синтез стеролів інгібується від 1 до 8 годин.

Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ і число частинок ЛПНЩ. Він спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості ЛПНЩ частинок. Аторвастатин знижує рівень загального холестерину (на 30–46 %), ЛПНЩ (на 41–61 %), аполіпопротеїну В (на 34–50 %) і тригліцеридів (на 14–33 %) і викликає варіабельне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ і аполіпопротеїну А.

Крім впливу на ліпіди плазми крові аторвастатин виявляє інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. Він пригнічує синтез ізопреноїдів – речовин, які діють як фактори росту на проліферацію клітин гладких м'язів судин, зменшує в'язкість плазми і активність деяких факторів коагуляції та агрегації. Завдяки такій дії він покращує гемодинаміку і сприяє покращанню рівноваги коагуляції крові. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА редуктази, впливають на метаболізм макрофагів, пригнічуючи їхню активацію, що зменшує розриви атеросклеротичних бляшок.

Рекомендації для призначення гіполіпідемічної терапії, запропоновані Європейським товариством з атеросклерозу:

Показники ЛПНЩ, які можуть бути підставою для призначення препаратів аторвастатину для різних популяцій хворих

Популяція хворих	Вміст ЛПНЩ в плазмі крові	
	мг/дл	Ммоль
Відсутність факторів ризику та ІХС (ішемічна хвороба серця)	155–175	4–4,5
Один фактор ризику при відсутності ІХС	135–155	3,5–4
Два фактори ризику або більше, ІХС, ураження периферичних судин або сімейна гіперхолестеринемія	115–153	3–3,5

Фармакокінетика.**Всмоктування**

Аторвастатин приблизно на 80 % швидко всмоктується після прийому внутрішньо, його концентрація в плазму досягає піка протягом 1–4 годин. Хоча прийом їжі зменшує всмоктування аторвастатину, це не впливає на його ефективність. Ступінь всмоктування підвищується пропорційно дозі. Біодоступність аторвастатину становить 12 %, системна доступність інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА редуктази – 30 %. Низьку системну біодоступність пов'язують з пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку. Більше ніж 98% аторвастатину зв'язуються з білками плазми крові. Аторвастатин не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

Біотрансформація аторвастатину проходить за допомогою цитохрому P₄₅₀ 3A4 з утворенням орто- та парагідроксильованих похідних та продуктів бета-окиснення. In vitro орто- та парагідроксильовані метаболіти чинять інгібуючу дію на ГМГ-Ко-редуктазу. Інгібуючий ефект аторвастатину відносно ГМГ-КоА-редуктази приблизно на 70% визначається активністю циркулюючих метаболітів.

Виведення

Аторвастатин виводиться з жовчю та фекаліями. Середній період напіввиведення у людей становить приблизно 14 годин. Інгібуюча активність відносно ГМГ-КоА редуктази зберігається приблизно 20–30 годин завдяки наявності активних метаболітів.

У здорових людей літнього віку концентрація аторвастатину в плазмі крові на 42,5 % вища, ніж у молодих дорослих людей. Гіполіпідемічний ефект цих вікових груп подібний. У жінок концентрація аторвастатину в плазмі C_{max} на 20 % вища, ніж у чоловіків, AUC – нижча на 10 %. Гіполіпідемічний ефект істотно не відрізняється.

Ниркова недостатність. Ураження нирок не впливає на концентрацію аторвастатину в плазмі та його гіполіпідемічну дію.

Печінково-клітинна недостатність. Концентрація аторвастатину в плазмі хворих з алкогольним цирозом печінки підвищується (C_{max} приблизно в 16 разів, AUC – в 11 разів).

Показання для застосування. Гіперліпідемії. Як доповнення до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), аполіпопротеїну В та тригліцеридів у хворих з первинною гіперхолестеринемією, комбінованою (змішаною) гіперліпідемією типу Іа та Ів та гетеро- або гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією у тих випадках, коли дієта та інші методи лікування не забезпечують належного ефекту.

– Вторинна профілактика розвитку ускладнень при ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин з метою зниження ризику розвитку ускладнень.

Спосіб застосування та дози. Перед початком терапії Лівостором хворому необхідно призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися під час лікування. Препарат призначають в дозі 10–80 мг 1 раз на добу, в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Дозу слід підбирати індивідуально з урахуванням вихідного рівня ЛПНЩ, мети терапії і ефективності лікування. Змінювати дозу слід з інтервалом 4 тижні або більше. Максимальна доза становить 80 мг 1 раз на добу. **Первинна гіперхолестеринемія і комбінована (змішана) гіперліпідемія.** Препарат призначають у дозі 10

мг 1 раз на добу. У більшості хворих ефект з'являється через 2 тижні, досягає максимуму через 4 тижні і зберігається при тривалому лікуванні.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Препарат призначають в дозі 10–80 мг 1 раз на добу. Початкову та підтримуючу дози встановлюють індивідуально. В більшості випадків результат досягається при використанні дози 80 мг 1 раз на добу.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (пацієнти у віці 10–17 років). Рекомендується призначати препарат в початковій дозі 10 мг 1 раз на добу щоденно. Максимальна доза становить 20 мг 1 раз на добу (застосування дози препарату більше 20 мг у пацієнтів даної вікової групи не вивчалось).

Дозування у хворих з нирковою недостатністю

Захворювання нирок не впливає на концентрацію аторвастатину в плазмі і його гіполіпідемічну дію, тому змінювати дозу не потрібно.

Застосування у людей літнього віку

При прийомі препарату в рекомендованих дозах ефективність і безпека його у людей літнього віку не відрізняється від загальної популяції.

Побічна дія. Препарати аторвастатину зазвичай добре сприймаються пацієнтами. Небажані реакції, як правило, слабо виражені і швидко минають.

Найчастішими небажаними ефектами можуть бути: запор, метеоризм, диспепсія, біль у животі, головний біль, нудота, міалгія, астенія, діарея, безсоння.

Підвищення активності трансаміназ сироватки крові (АлАТ, АсАТ) спостерігалось у 0,7 % пацієнтів, які приймали аторвастатин. Частота виникнення цього побічного ефекту залежить від дози: при прийомі 80 мг аторвастатину спостерігається збільшення частоти його виникнення до 2,3 %.

Дуже рідко (0,1 %) може виникати міопатія, яка проявляється болем у м'язах, слабкістю та підвищенням рівня КФК в сироватці крові. Також дуже рідко може розвинути рабдоміоліз, який призводить до порушення функції нирок.

До поодиноких випадків відносять: блювання, парестезії, судоми, периферичну нейропатію, шкірні висипання та свербіж, синдроми Стівенса-Джонсона та Лаелла, алопецію, жовтяницю, холестаза, панкреатит, гепатит.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату, пацієнтам із захворюваннями печінки в активній фазі або підвищеним в 3 і більше разів рівнем трансаміназ сироватки крові. Лівостор протипоказаний при вагітності та годуванні груддю.

Передозування. Повідомлення про випадки гострого передозування відсутні. Спеціальних засобів лікування передозування немає. У разі передозування необхідно проводити симптоматичну терапію за необхідності. Враховуючи активне зв'язування препарату з білками плазми, малоімовірно, що гемодіаліз сприятиме значному збільшенню кліренсу аторвастатину.

Особливості застосування. З обережністю призначають пацієнтам із захворюваннями печінки в анамнезі або таким, які вживають значну кількість алкоголю. До початку і під час лікування необхідно контролювати рівень активності трансаміназ сироватки крові. При підвищенні активності трансаміназ порівняно з нормальними показниками втричі, рекомендується знизити дозу або відмінити лікування Лівостором.

При появі ознак міопатії або у випадку вираженого підвищення активності креатинфосфокінази (КФК), терапію Лівостором слід припинити.

Жінки репродуктивного віку. Під час лікування препаратом жінкам репродуктивного віку слід дотримуватись адекватних засобів контрацепції.

Жінки в період годування груддю. При необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Вплив на здатність керувати автотранспортом та іншими небезпечними механізмами. Небажаних

Сторінка 4 з 4. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
реакцій, які могли б вплинути на здатність осіб, що приймають препарати аторвастатину, керувати автомобілем та небезпечними механізмами не спостерігалось.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному прийомі Лівостору з циклоспорином, антибіотиками (еритроміцин, кларитроміцин), інгібіторами протеаз, протигрибковими препаратами та іншими препаратами, які інгібують фермент P₄₅₀ 3A4 можливе підвищення рівня Лівостору в сироватці, що може обумовлювати міопатію з рабдоміолізом та порушення функції нирок.

Дигоксин. Сумісне застосування Лівостору і дигоксину супроводжувалося підвищенням рівноважної концентрації дигоксину в плазмі приблизно на 20 %. При лікуванні дигоксином необхідно контролювати стан хворого.

Еритроміцин. У здорових людей одночасне застосування еритроміцину (500 мг 4 рази на добу), інгібує активність цитохрому P₄₅₀ 3A4, та аторвастатину призводило до підвищення аторвастатину в плазмі крові.

Пероральні контрацептиви. Одночасний прийом аторвастатину і пероральних контрацептивів призводив до підвищення концентрацій норетиндрону та етинілестрадіолу. При визначенні дози пероральних контрацептивів слід це врахувати.

Холестирамін. При одночасному застосуванні холестираміну концентрація аторвастатину знижувалась приблизно на 25 %. Проте гіполіпідемічний ефект такої комбінації перевершував ефекти кожного з препаратів.

Антациди. Одночасний пероральний прийом антацидів, які містили магнію та алюмінію гідроокис, знижував концентрацію аторвастатину в плазмі приблизно на 35 %. Ефект аторвастатину при цьому не зменшувався. Ознак взаємодії з варфарином та циметидином не виявлено.

Умови та термін зберігання. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.
Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Виробник. ЗАТ “Київський вітамінний завод”.

Адреса. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua